

ネオリグナンの簡便な合成法の開発

岸本 崇生 [北海道大学大学院農学研究院／助手]

背景・目的

リグナン類は、種々の樹木や草本の幹、葉、果実等に存在する、フェニルプロパノイドの二量体であり、抗腫瘍活性や、抗ウイルス活性、抗酸化性などを持つことが知られている。ゴマの実に存在するセサミンなどを始め、リグナン類は特定の種や部位に比較的多量に存在することも多い。しかし、リグナン類の化学構造と生理活性との相関について系統的に解明していくためには、様々な種類の樹木や草本から単離していく必要があり、天然の植物体からの単離には限界がある。本研究では、抗酸化作用など様々な生理活性を持つ新しいリグナン類を探索し、さらに医薬品などへのリード化合物としての応用の可能性を探るために、リグナン類の簡便な合成法の開発を試みた。

内容・方法

本研究では、申請者がこれまでにとりくんできた β -O-4型人工リグニンポリマーの合成に関して得られた知見や手法を応用できる8-O-4型のネオリグナンに着目した。様々なネオリグナンに変換しうる共通の出発物質を用い、カップリングさせるフェノール類の種類を変えることや、官能基変換の条件などを変えることにより、システムティックに複数の8-O-4型ネオリグナンへと変換できる簡便な合成方法を開発することを試みた。鍵となる出発物質として図1の化合物を選択した。まず、1)この出発物質の合成方法を確立し、2)様々な構造を持つフェノール類とのカップリング反応条件を検討し、それに続く3)選択的な官能基変換をすることにより、複数の8-O-4型のネオリグナンを合成することを計画した。この方法では、同一の出発物質を一度合成するだけで、そこから2-3段の簡単な反応により、複数のネオリグナンに変換することができるため、効率的な合成が可能である。

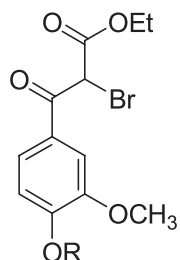


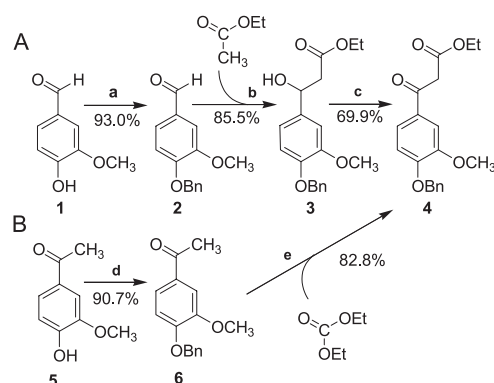
図1 ネオリグナン合成のための出発物質

結果・成果

1) 出発物質の合成

図1のように、出発物質の基本骨格としてメトキシル基が1つのグアヤシルタイプについて検討した。まず、出発物質の合成中間体となる化合物4の合成方法の改良に取り組んだ。従来の合成方法では、反応段数が5段と多いため、図2のA、Bの2種類のルートについて検討した。Aのルートでは、まず、出発物質のパニリン(1)をベンジル基で保護して2を得た後、LDAによる酢酸エチルとのアルドール縮合、さらに7位の水酸基の酸化による4への変換を行った。反応段数を3段に減らすことができ、さらにその合計収率は55.6%であった。一方、Bのルートでは、出発物質にアセトバニロン(5)を採用した。5をベンジル化した後、炭酸ジエチルとの縮合により7,8位を導入し、2段の反応で4に変換することができた。その合計収率は75.1%であった。以上の結果から、ルートBの方が反応段数も短く、合計収率も高いことがわかった。

次に、出発物質として、図3に示すように、フェノール性水酸基をアセチル基で保護した8、ベンジル基で保護した9の2種の化合物を合成した。まず、8は、4の脱ベンジル化、ブロム化の後、無水酢酸・ピリジンによるアセチル化を行い、4から合計3段階の反応を要するものの、比較的高収率で8の合成が可能であった。一方、9は、4のブロム化による1段の反応で合成することができるが、ブロム化の際に、同時に副反応として脱ベンジル化が進行するため、28.5%と収率は比較的低かった。



a) $C_6H_5CH_2Cl / K_2CO_3 / n\text{-Bu}_4NI / DMF / r.t.$, b) $LDA / THF / -78^\circ C$, c) $DDQ / CH_2Cl_2 / r.t.$, d) $C_6H_5CH_2Cl / K_2CO_3 / n\text{-Bu}_4NI / DMF / r.t.$, e) $NaH / toluene$

図2 出発物質の合成中間体4の合成

2) カップリング反応

出発物質8または9と、フェノール類とのカップリング反応によって2量化することにより、ネオリグナンの骨格を形成することができる。そこで、図3に示すように、フェノール類7とのカップリングによる10、11の合成について検討した。反応の溶媒には無水DMFを用い、塩基として K_2CO_3 を使用した。その結果、目的の2量化物10、11の生成が確認できたものの、その収率はそれぞれ26.7%、23%と低く、予想に反して、出発物質の脱ブロム化ど

の副反応が確認された。これらの副反応には、生成するHBrのBrアニオンが関与していると推定している。今後さらに塩基や反応条件を検討することにより、収率の改善ができるものと考えている。

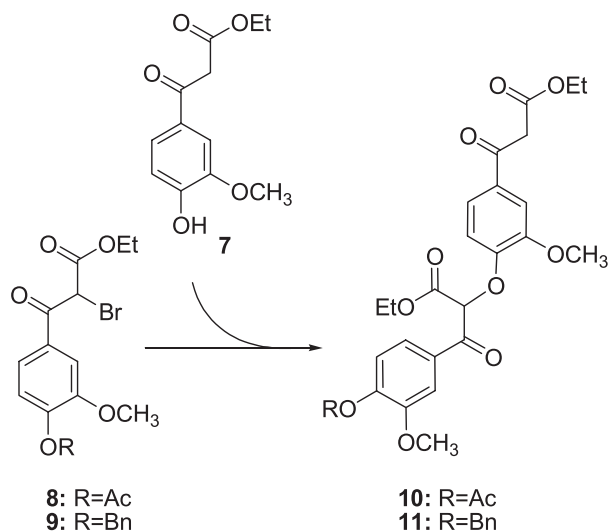


図3 カップリング反応によるネオリゲナン骨格の合成

今後の展望

これまでの研究により、ネオリゲナンの合成のための出発物質の高収率で簡便な合成に成功した。さらに、低収率ではあるものの、この出発物質とフェノール類とのカップリングにより、ネオリゲナン骨格の2量体の合成まで成功している。今後は、さらにこのカップリングの収率を高める必要があるが、塩基の種類や反応条件などを検討していくことで解決できると考えている。そして、さらに、導入したフェノール類の官能基変換により複数のネオリゲナンに導くことが可能であり、8-O-4型のネオリゲナンのシステマティックな合成法の確立を目指している。